

氏名	小 原 弘 之
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3680号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Synergistic effects of topoisomerase I inhibitor, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, and irradiation in a cisplatin-resistant human small-cell lung cancer cell line. (シスプラチン耐性ヒト小細胞肺癌細胞株におけるトポイソメラーゼ I 阻害剤, 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンと放射線の相乗効果の検討)
論文審査委員	教授 清水 信義 教授 平木 祥夫 教授 五味田 裕

学位論文内容の要旨

DNA topoisomerase は癌化学療法において最も重要な治療標的の一つと考えられている。我々は、7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (CPT-11)の活性代謝産物である SN-38 と放射線の併用効果を小細胞肺癌細胞株 SBC-3 とその各種薬剤耐性株を用いて検討した。

併用効果の検討では、cisplatin 耐性株(SBC-3/CDDP)は supra-additive の効果を示し、親株とその他の薬剤耐性株は additive の効果であった。

放射線照射後に SN-38 に接触させた場合、SBC-3 では topoI 活性に変化は見られなかったが、SBC-3/CDDP においては、著明な topoI 活性の低下を認めた。同様に SBC-3/CDDP では SBC-3 と比較して著明に topoI 蛋白の発現が低下していた。

Cisplatin 耐性株における SN-38 と放射線の相乗効果の機序として、topoI 活性の低下と topoI 蛋白発現の低下が関与していると考えられた。

論文審査結果の要旨

癌化学療法において最も重要な治療標的の一つと考えられている DNA topoisomerase を用いて、CPT11 の活性代謝産物である SN-38 と放射線の併用効果を小細胞肺癌細胞株 SBC-38 とその各種薬剤耐性株で検討した。併用効果の検討では、Cisplatin 耐性株 (SBC-3/CDDP) は supra-additive の効果を示し、親株とその他の薬剤耐性株は additive の効果であった。

放射線照射後に SN-38 に接触させた場合、SBC-3 では topoI 活性に変化は見られなかったが、SBC-3/CDDP においては、著明な topoI 活性の低下を認めた。同様に SBC-3/CDDP では SBC-3 と比較して著明に topoI 蛋白の発現が低下していた。Cisplatin 耐性株に与える SN-38 と放射線の相乗効果の機序として、topo I 活性の低下と topoI 蛋白発現の低下が関与していると考えられた。

これらの重要な知見は、価値有る業績と認められる。
よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。